

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

## **PATOLOGIA DO CORDÃO UMBILICAL**

Carla Patrícia Costa Campos

**Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Filomena Maria Taborda de Araújo Costa**

**Co- Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Umbelina Dias Oliveira Ramos da Mota**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

## **PATOLOGIA DO CORDÃO UMBILICAL**

Carla Patrícia Costa Campos<sup>1</sup>

**Orientação: Dr.<sup>a</sup> Filomena Maria Taborda de Araújo Costa<sup>2</sup>**

**Co- Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Umbelina Dias Oliveira Ramos da Mota<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Estudante do 6.º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto  
Endereço eletrónico: carla.patricia92@gmail.com

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia no Centro Hospitalar do Porto, Professora Auxiliar Convidada no ICBAS.  
Endereço eletrónico: filotaborda@gmail.com

<sup>3</sup> Assistente Graduada em Anatomia Patológica; Departamento de Patologia, Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar do Porto  
Endereço eletrónico: uramosdamota@gmail.com

Porto 2017

## **Resumo:**

**Introdução:** O cordão umbilical é uma estrutura de fundamental importância na vida intra-uterina ao manter a conexão vascular entre o feto e a mãe. A patologia associada ao cordão umbilical pode acarretar consequências significativas para a morbimortalidade perinatal. Desta forma, a formulação de conceitos claros e a compreensão da fisiopatologia subjacente às diversas patologias do cordão umbilical torna-se essencial para a sua deteção e diagnóstico.

**Objetivos:** Enumerar as principais patologias intra-uterinas relacionadas com o cordão umbilical; clarificar conceitos fisiopatológicos e métodos auxiliares de diagnóstico.

**Metodologia:** Com base no arquivo científico “PubMed” foram pesquisados artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises, utilizando as seguintes palavras-chave: “umbilical cord pathology”, “perinatal pathology”, “umbilical cord accidents”, “ultrasound of umbilical cord”, “velamentous cord insertion”, “overcoiling”, “true knots” e “single umbilical artery”. Após leitura integral de alguns artigos foram escolhidas as publicações com maior interesse, dando especial relevo às publicações mais recentes de revistas e jornais científicos com maior fator de impacto. Foi incluída bibliografia perfazendo um total de 80 referências.

Todas as imagens apresentadas nesta dissertação foram gentilmente cedidas por Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr. José Ricardo Brandão, Departamento de Patologia, Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar do Porto.

**Conclusão:** A patologia do cordão umbilical tem especificidades que a distinguem, sendo que o seu diagnóstico e detecção atempada têm impacto significativo na morbimortalidade perinatal. Atualmente a ultra-sonografia é o meio auxiliar de diagnóstico mais valioso para o estudo da patologia do cordão umbilical. Apesar dos avanços científicos verificados, alguns processos fisiopatológicos ainda estão por esclarecer e estudos posteriores nesta área são necessários e seriam benéficos, nomeadamente no estabelecimento de valores de referência e posterior abordagem.

**Palavras-chave:** “umbilical cord pathology”, “perinatal pathology”, “umbilical cord accidents”, “ultrasound of umbilical cord”, “velamentous cord insertion”, “overcoiling”, “true knots”, “single umbilical artery”.

**Abstract:****Introduction:**

The umbilical cord is a structure of fundamental importance in intrauterine life by maintaining the vascular connection between the fetus and the mother. The pathology associated with the umbilical cord can have significant consequences for the perinatal morbi-mortality. Therefore, the formulation of clear concepts and the understanding of the pathophysiology underlying the various umbilical cord diseases become essential for its detection and diagnosis.

**Objective:** Enumerate the main intra-uterine pathologies related to the umbilical cord; clarify pathophysiological concepts and the diagnostic methods.

**Development:** Based on the scientific archive "PubMed" a search on original articles, reviews, and meta-analysis was done using the following keywords: "umbilical cord pathology", "perinatal pathology", "umbilical cord accidents", "ultrasound of umbilical cord", "velamentous cord insertion", "overcoiling", "true knots" and "single umbilical artery". After reading, the most relevant papers were chosen based on publication date and impact factor of the magazine. Bibliography was included in a total of 80 references.

All images presented in this dissertation were kindly provided by Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota and Dr. José Ricardo Brandão, Department of Pathology, Pathological Anatomy Service, Porto Hospital Center.

**Conclusion:** The umbilical cord pathology has specific characteristics that distinguish it, and its diagnosis and timely detection have a significant impact on morbidity and fetal mortality. Ultrasonography is currently the most valuable diagnostic imaging technique for the study of umbilical cord pathology. Despite the scientific advances observed, some pathophysiological processes are still to be clarified and further studies in this area are necessary and beneficial, namely in establishing reference values and later approach.

**Key-Words:** "umbilical cord pathology", "perinatal pathology", "umbilical cord accidents", "ultrasound of umbilical cord", "velamentous cord insertion", "overcoiling", "true knots", "single umbilical artery".

**Agradecimentos:**

Em primeiro lugar agradeço à Dr.<sup>a</sup> Filomena Maria Taborda de Araújo Costa, por aceitar orientar-me neste projeto, por toda a disponibilidade e apoio oferecidos em todas as fases de elaboração desta dissertação.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Umbelina Dias Oliveira Ramos da Mota e ao Dr. José Ricardo Brandão, do Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia do Centro Hospitalar do Porto pela colaboração prestada, por todo o tempo e trabalho investidos na recolha das imagens apresentadas ao longo desta dissertação.

Agradeço à minha família, pelo apoio e incentivo incondicionais.

A todos os meus amigos também o meu obrigado. A vossa presença foi essencial.

**Lista de abreviaturas:**

AUU - artéria umbilical única

SNC - sistema nervoso central

tCAN - tight cord around the neck syndrome

## Índice

Introdução.....	1
Nó-verdadeiro .....	3
Comprimento do cordão umbilical .....	5
Cordão umbilical espiralado .....	8
Estenose do cordão umbilical .....	10
Artéria umbilical única.....	12
Inserção do cordão umbilical .....	14
Redução da geleia de Wharton.....	16
Tumores do cordão umbilical .....	18
Circulares do cordão umbilical .....	20
Conclusão.....	21
Bibliografia.....	22

## Introdução

O cordão umbilical tem como função primordial manter o fluxo sanguíneo sem interrupções e/ou obstruções para o feto em desenvolvimento, durante os movimentos fetais e o parto, ou seja, num ambiente onde abundam forças mecânicas.<sup>(1)</sup> É constituído por duas artérias e uma veia, suspensas numa matriz extracelular hidratada conhecida como geleia de Wharton. Originalmente duas veias estão presentes, mas a segunda normalmente sofre atrofia durante a gravidez.<sup>(2, 3)</sup> As artérias transportam sangue pouco oxigenado para a placenta enquanto a veia transporta sangue oxigenado deste tecido para o feto.<sup>(2, 3)</sup>

Os tecidos que constituem o cordão umbilical (camada externa de âmnio, geleia de Wharton, duas artérias umbilicais e uma veia umbilical) são projetados para proteger a patência do fluxo sanguíneo ao longo da gravidez. A camada externa de âmnio regula a pressão do fluxo sanguíneo dentro do cordão umbilical. A geleia de Wharton é porosa e preenchida com fluido, evitando a compressão dos vasos. O fluxo sanguíneo é regulado pelo músculo liso das artérias intercalado com uma matriz extracelular de colagénio.<sup>(1)</sup>

A avaliação do cordão umbilical com ultra-sonografia inclui a aparência, a composição, a localização e o tamanho do cordão.<sup>(4, 5)</sup> A patologia do cordão umbilical é distinta da patologia da placenta, acarretando consequências distintas para o feto.<sup>(4)</sup>

O comprometimento da circulação umbilical foi considerado fatal em, pelo menos, 20% de nados mortos em autópsias.<sup>(3, 6)</sup> Qualquer tipo de força que comprima o cordão umbilical pode levar à diminuição do fluxo nos vasos umbilicais e subsequente hipóxia fetal ou comprometimento circulatório. A compressão mecânica do cordão pode ter várias causas, nomeadamente nós verdadeiros, cordões hiper-espiralados, cordões anormalmente longos, inserções anormais do cordão ou estenoses dos vasos.<sup>(3, 7)</sup> Essas condições podem ocorrer de forma aguda ou estar presente intermitentemente e causar obstrução circulatória crónica.<sup>(4, 8, 9)</sup>

Os denominados “acidentes do cordão umbilical” incluem patologias como inserção anormal do cordão, vasa prévia, trombose, cordões hiper-espiralados, nós verdadeiros, estenose e prolapso dos vasos umbilicais.<sup>(4, 10)</sup> Muitas das complicações intraparto e desfechos perinatais adversos têm sido associados a tais anomalias do cordão umbilical, incluindo nados mortos, restrição de crescimento intra-uterino, traçado cardíaco fetal não tranquilizador, índice de Apgar baixo e coloração meconial, dependendo da duração e grau de oclusão.<sup>(3, 4, 8, 9, 11-15)</sup> Além disso, complicações neonatais tardias também têm sido associadas a anormalidades do cordão umbilical, incluindo hipertensão e comprometimento neurológico.<sup>(3, 16, 17)</sup> No entanto, os mecanismos responsáveis pelas complicações peri e pós-natais permanecem controversos.<sup>(3)</sup>



Atualmente é possível identificar “acidentes do cordão umbilical” através da ultra-sonografia e proceder à avaliação do feto. Tal como acontece com a hipertensão gestacional, a triagem de “acidentes do cordão umbilical” é necessária para evitar a ocorrência de morte fetal. Se detetados atempadamente, a grávida deve ser hospitalizada e avaliada com ultra-sonografia e a monitorização da frequência cardíaca fetal deve ser feita durante pelo menos 24 horas. Se o comportamento fetal e/ou a frequência cardíaca fetal forem anormais, o período de observação deve ser estendido e se necessário considerar o parto.<sup>(18)</sup>

## Nó-verdadeiro

A incidência de nós-verdadeiros (figura 1 e 2) do cordão umbilical varia entre 0,3% e 2,1%.<sup>(10, 14, 19-21)</sup> Esta patologia pode ser definida como o enlaçamento de um segmento de cordão umbilical, geralmente sem obstruir a circulação fetal, ocorrendo comumente como resultado do deslizamento do próprio feto através de uma ansa do cordão.<sup>(19)</sup> Na literatura até quatro nós-verdadeiros foram observados num cordão umbilical.<sup>(22)</sup>



Figura 1 – Nó-verdadeiro num cordão umbilical. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.



Figura 2 - Nó-verdadeiro num cordão umbilical. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

Diversos fatores de risco têm sido estudados e identificados, nomeadamente a ocorrência de polihidrâmnios durante a gravidez<sup>(19, 21)</sup>, fetos do sexo masculino<sup>(10, 19, 21)</sup>, fetos sujeitos a amniocentese (rastreamento pré-natal)<sup>(19)</sup>, diabetes mellitus gestacional<sup>(20, 21)</sup>, gestação gemelar monoamniótica<sup>(10, 20)</sup> monócórionica<sup>(23)</sup>, cordão umbilical longo<sup>(10, 14, 20)</sup>, multiparidade<sup>(10, 14, 21)</sup>,

abortos prévios<sup>(14, 21)</sup>, obesidade<sup>(14)</sup>, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional<sup>(21)</sup> e hipertensão arterial.<sup>(19)</sup>

Apesar de ter sido relatado num grande estudo retrospectivo populacional uma incidência estatisticamente significativa mais alta de acidose fetal ( $\text{pH} < 7.10$  veia umbilical)<sup>(13)</sup>, o mesmo não se tem verificado em diversos estudos mais recentes.<sup>(14, 21)</sup>

Novos dados ainda estão em investigação, nomeadamente a existência de uma associação entre hipertensão arterial e a ocorrência de nós verdadeiros, sendo necessários mais estudos.<sup>(19)</sup>

O momento exato para a ocorrência de nós-verdadeiros durante a gravidez ainda não está bem definido.<sup>(24)</sup> Em geral, acredita-se que a sua formação ocorre entre as 9 e as 12 semanas<sup>(19)</sup>, sendo que é neste período que existe uma maior quantidade de líquido amniótico.<sup>(19)</sup> Paradoxalmente também existem reportados casos onde estes ocorrem durante o primeiro trimestre<sup>(10)</sup> e durante o próprio trabalho de parto.<sup>(24)</sup>

Na maioria dos casos, os nós-verdadeiros do cordão umbilical ocorrem sem qualquer significado clínico.<sup>(24)</sup> No entanto, nos nós com significado clínico, a compressão e trombose dos vasos pode resultar em estase e até em hipoxia<sup>(10)</sup>, sendo que, em vários estudos, foram relatados efeitos adversos na gravidez e parto, a referir: “acidentes do cordão umbilical”<sup>(14, 19)</sup>, índice de Apgar baixo<sup>(14, 21)</sup>, maior risco de parto por cesariana<sup>(14, 19)</sup>, parto pré-termo<sup>(21)</sup> e morte intra-uterina<sup>(14, 19, 21, 24)</sup>, atingindo uma mortalidade de 10%.<sup>(25)</sup> Estes resultados muitas vezes pressupõem internamento prolongado nas unidades neonatais.<sup>(21)</sup>

Atualmente, pouco pode ser feito para prevenir a morte associada à constrição dos nós verdadeiros, uma vez que o diagnóstico usando ultra-sonografia pode ser desafiante.<sup>(19, 21)</sup> A imagem de ultra-sonografia de um nó umbilical verdadeiro no útero não apresenta sinais característicos e, portanto, numa ecografia de rotina, passa facilmente despercebido.<sup>(26)</sup> O exame Doppler em quatro dimensões e colour Doppler é muito importante para o diagnóstico, sendo necessária a confirmação repetida por colour Doppler e power Doppler. Este diagnóstico requer uma monitorização rigorosa do bem-estar fetal durante a gravidez e parto. O diagnóstico correto pode reduzir resultados indesejáveis e negativos.<sup>(26)</sup>

## Comprimento do cordão umbilical

O cordão umbilical tem, em média, 55 a 61 cm de comprimento na gravidez de termo, o que corresponde ao comprimento suficiente para que ocorra um parto vaginal.<sup>(6)</sup> O cordão cresce ao longo de toda a gestação, contudo este crescimento abranda após as 28 semanas. Às 6 semanas pós-concepção, o cordão tem um comprimento médio de 0,5 cm, pelo quarto mês entre 16 e 18 cm, e pelo sexto mês entre 33 e 35 cm.<sup>(25)</sup> É interessante observar que este pode encolher até 7 cm de comprimento nas primeiras horas após o parto,<sup>(25)</sup> pelo que a altura ideal para a sua medição é ao nascimento, o que muitas vezes não se verifica na prática clínica.<sup>(6)</sup> Disto resulta a inexistência de um consenso quanto ao comprimento mínimo a partir do qual já se considera o diagnóstico de cordão umbilical longo, variando de 70 a 90 cm.<sup>(6)</sup>

Cordões excessivamente longos ou excessivamente curtos podem ser documentados a partir do segundo trimestre de gravidez, o que sugere que os fatores que determinam o comprimento do cordão podem sofrer modificações no início da gravidez. Apesar da sua importância, os fatores moleculares envolvidos na determinação do comprimento do cordão umbilical permanecem desconhecidos, contudo já existem estudos que demonstram diferenças significativas nos padrões de expressão de vários genes (específicos de cada tipo celular) relacionados com a proliferação celular.<sup>(27)</sup>

Cordões excessivamente longos (figura 3 e 4) estão presentes em 3,95% das placentas.<sup>(12)</sup> Cordões longos estão associados a anormalidades histológicas consistentes com obstrução do retorno venoso da placenta<sup>(12)</sup>, tal como congestão dos capilares vilosos e trombose vascular fetal, o que suporta a hipótese de que cordões longos exijam maior perfusão em resposta ao aumento da resistência do fluxo.<sup>(6)</sup> Diversas outras patologias ocorrem com maior frequência associadas a cordões umbilicais longos, a referir: cordões híper-espiralados, nós verdadeiros, artéria umbilical única, restrições de crescimento, hipertrofia cardíaca, morte intra-uterina e distúrbios da coagulação.<sup>(6, 12)</sup> Ao mesmo tempo, estudos demonstraram, associadas a cordões umbilicais longos, alterações degenerativas cerebrais, aumento da frequência de alterações imagiológicas cerebrais, dano neurológico e prognóstico neurológico adverso.<sup>(6, 12)</sup>



Figura 3 – Placenta e cordão umbilical longo. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.



Figura 4 – Placenta e cordão umbilical longo. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

Verificou-se que mulheres com história prévia de cordão umbilical longo têm maior risco de apresentar cordões longos nas gestações posteriores, o que sugere a presença de um componente genético.<sup>(12)</sup>

A definição de cordão umbilical curto (figura 5) ainda não está bem definida. Na literatura os valores variam entre 32 e 40 cm numa gravidez de termo, comprimento necessário para possibilitar o parto vaginal. A sua incidência é menor, comparativamente com os cordões longos, sendo esta de aproximadamente 2% das placentas de termo.<sup>(28)</sup>



Figura 5 – Placenta e cordão umbilical curto, 26 centímetros. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

A explicação para a ocorrência de cordões umbilicais curtos parece relacionar-se com a diminuição da atividade fetal no útero. Assim, cordões curtos estão presentes em condições em que existe constrição física do feto<sup>(6, 29)</sup>, como anormalidades uterinas, gravidez ectópica e bandas amnióticas ou restrição do movimento intra-uterino, como patologia neurológica ou displasia esquelética.<sup>(6)</sup>

Existe uma correlação bem definida entre cordões umbilicais curtos e complicações neonatais e fetais, que muitas vezes atingem o SNC.<sup>(28)</sup> Ainda está por esclarecer se existe um cordão umbilical curto devido à presença de distúrbios do SNC ou se estes distúrbios do SNC são o resultado das complicações decorrentes do parto de uma criança com um cordão umbilical curto.<sup>(6)</sup>

## Cordão umbilical espiralado

Uma espiral (*coil* em inglês) é definida quando o cordão umbilical completa uma volta de 360° em torno da geleia de Wharton.<sup>(30)</sup> O cordão umbilical é geralmente enrolado/espiralado no sentido anti-horário, para a esquerda, com um razão esquerda/direita de cerca de 7:1.<sup>(6, 28)</sup> O cordão espiralado (figura 6 e 7) é visível na ecografia a partir das 9 semanas, dado que este fenómeno ocorre no início da gestação.<sup>(6, 10, 30)</sup>

“The umbilical cord coiling index” é definido pela divisão do número total de espirais pelo comprimento do cordão umbilical em centímetros.<sup>(30, 31)</sup> O número médio de espirais ao longo de todo o comprimento de um cordão umbilical é de 40, dando aproximadamente um índice de 0,2 espirais por 1 centímetro.<sup>(6, 10)</sup> Um índice anormal inclui tanto os cordões hipo-espiralados (cordões com um índice inferior ao percentil 10) como cordões hiper-espiralados (cordões com um índice superior ao percentil 90).<sup>(31)</sup> Anteriormente, atribuíam-se um valor positivo ou negativo se a direcção da espiral ocorre-se no sentido horário ou anti-horário, respectivamente, sendo este denominado “index of twist”.<sup>(30)</sup>

Os cordões hipo-espiralados ocorrem em aproximadamente 7,5% dos cordões umbilicais, cordões não espiralados estão presentes entre 4% e 5% e os cordões hiper-espiralados foram identificados entre 10% a 20% dos casos.<sup>(10)</sup> Vários estudos defendem que a ocorrência de cordões espiralados está relacionada com a actividade fetal.<sup>(6, 9, 10, 25)</sup> Associam-se cordões hipo-espiralados a hipoactividade fetal ou possíveis anormalidades neurológicas<sup>(6, 32)</sup>, e cordões hiper-espiralados a hiperactividade fetal<sup>(6, 25)</sup>. Relatou-se uma associação entre índices anormais e desfechos perinatais adversos.<sup>(6, 30, 33)</sup>

A presença de cordões não espiralados está associada a sofrimento fetal, anormalidades fetais, erros cromossómicos e aumento da mortalidade perinatal.<sup>(6-8, 32, 33)</sup>

Os cordões hiper-espiralados estão associados a trabalho de parto prematuro, morte fetal, pH baixo na artéria umbilical, asfixia fetal e hipóxia fetal crónica.<sup>(7, 8, 32, 33)</sup> Cordões hiper-espiralados têm o potencial de obstruir o fluxo sanguíneo através dos vasos umbilicais<sup>(6)</sup>, sendo encontrados mais frequentemente em cordões excessivamente longos e cordões sujeitos a constrição, estando associados a mau prognóstico.<sup>(8, 12)</sup> O potencial para constrição é menor nos cordões não espiralados e hipo-espiralados, comparativamente com os hiper-espiralados.<sup>(10)</sup>

Cordões hipo-espiralados estão associados a diminuição dos movimentos fetais in útero, o que está frequentemente relacionado com aumento da frequência de anormalidades do sistema nervoso central e danos neurológicos intra-uterinos prévios. Estão também associados a



“stress” fetal, anormalidades fetais, erros cromossómicos e aumento da mortalidade perinatal.<sup>(7, 9, 10)</sup>



Figura 6 - Cordão umbilical espiralado. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.



Figura 7 - Cordão umbilical espiralado. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.



## Estenose do cordão umbilical

Reduções significativas no diâmetro do cordão umbilical são referidas na literatura por vários termos tais como constrição, estenose, torção e coarctação (figura 8). Quando presentes, são mais comuns na inserção do cordão umbilical na parede abdominal do feto. Fenómenos de estenose são encontrados mais frequentemente em cordões longos e hiper-espiralados<sup>(6)</sup> e estão estabelecidos como causas de morte fetal intra-uterina.<sup>(8, 9, 28, 34)</sup>

No passado, houve um debate considerável sobre se essas lesões representam um artefacto, um fenómeno secundário associado à morte fetal, devido à diminuição gradual da geleia de Wharton na extremidade fetal do cordão<sup>(35)</sup> ou devido a uma deficiência primária da gelatina de Wharton<sup>(36)</sup>. Por outro lado, se as constrições fossem apenas artefactos, elas seriam vistas na maioria das mortes fetais, o que não é o caso. Além disso, constata-se muitas vezes fenómenos de congestão de um lado da constrição e trombose dos vasos umbilicais, sendo que atualmente é aceite que a estenose do cordão umbilical é causa de morte fetal<sup>(6, 10)</sup>, mas também está implicada em restrições de crescimento fetal e intolerância ao trabalho de parto.<sup>(8, 9, 28)</sup>

A hiperatividade é uma resposta fetal associada aos fatores de risco de compressão do cordão umbilical. Esse comportamento fetal pode estar relacionado com a perturbação do fluxo sanguíneo umbilical intra-uterino que estimula o feto a reagir reflexivamente e excessivamente.<sup>(4)</sup> Os movimentos corporais do feto foram estudados com ultra-sonografia em períodos de 24 horas.<sup>(37)</sup> Estes movimentos são únicos entre a meia-noite e as 6 da manhã. Movimentos fetais súbitos e soluços fetais também podem estar relacionados com perturbações do fluxo sanguíneo fetal, particularmente com compressão do cordão. Estas observações maternas devem ser levadas em consideração e deve ser solicitado uma revisão ecográfica do feto à procura de “acidentes do cordão umbilical”.<sup>(4)</sup>

Pesquisas recentes sobre os ritmos circadianos podem ajudar a explicar o porquê de a morte fetal nos “acidentes do cordão umbilical” ser um evento que ocorre entre as 2 e as 4 da manhã. A melatonina tem sido descrita como estimulante das contrações uterinas através do receptor M2.<sup>(38)</sup> A secreção de melatonina da glândula pineal inicia-se por volta das 10 horas e tem um pico até 60 pg às 3 da manhã. Os níveis séricos diminuem para menos de 10 pg às 6 da manhã. A estimulação uterina intensifica-se e pode ser esmagadora para um feto comprometido, especialmente numa situação de compressão intermitente do cordão umbilical.<sup>(4)</sup>



Figura 8 – Estenose do cordão umbilical. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

Foram realizados estudos com o objetivo de estabelecer valores de referência para as áreas transversais das artérias e veia umbilical<sup>(39)</sup>, sendo que o diâmetro do cordão umbilical e a área transversal medida por ultra-sonografia após as 20 semanas de gestação são úteis como marcadores para resultados adversos.<sup>(40)</sup>

## Artéria umbilical única

A artéria umbilical única (AUU) é caracterizada pela presença de uma veia umbilical e a ausência de uma das artérias umbilicais (figura 9), sendo considerada a anomalia mais comum da artéria umbilical, com incidências de 0,5% a 1%, podendo atingir incidências de 8,8% em gêmeos.<sup>(10, 28, 41, 42)</sup> A explicação precisa para a causa da AUU ainda não é totalmente conhecida e as hipóteses mais amplamente aceites incluem agenesia primária ou posterior atrofia de uma artéria umbilical.<sup>(43, 44)</sup>

A AUU está associada a restrições de crescimento, gestações múltiplas, diabetes materna, hemorragias anteparto, polihidrâmnios e oligoâmnios<sup>(10)</sup> e aumenta o risco de complicações perinatais como diabetes mellitus gestacional, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e mortalidade perinatal.<sup>(41)</sup>

Relativamente à idade gestacional na altura do parto, os estudos de Shilpa et al.<sup>(43)</sup> e Yajuan Xu et al.<sup>(41)</sup> não mostraram diferenças significativas entre fetos AUU e fetos com cordões de 3 vasos. Quanto à ocorrência de circulares do cordão, um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2014 sugeriu que não havia diferença significativa entre fetos AUU e fetos com cordões de 3 vasos<sup>(45)</sup>, uma observação também sugerida por Yajuan Xu et al..<sup>(41)</sup> Foi demonstrado que AUU isolado está associado a um maior risco de parto por cesariana devido à ocorrência de ritmos cardíacos fetais não tranquilizantes.<sup>(45)</sup>

O significado clínico de um achado ultra-sonográfico de AUU isolado é motivo de debate. Considerando que alguns estudos relataram uma associação de AUU isolado com complicações da gravidez, como restrição de crescimento fetal<sup>(41, 46-48)</sup>, outros não conseguiram detectar tal associação, estando presente em recém-nascidos sem patologia.<sup>(10, 49, 50)</sup>

A maioria dos casos de AUU é diagnosticada no final do segundo trimestre. Apesar da aparente facilidade em reconhecer ecograficamente este achado, foi reportado uma baixa sensibilidade da ultra-sonografia. O colour Doppler veio auxiliar na detecção da AUU.<sup>(51)</sup>

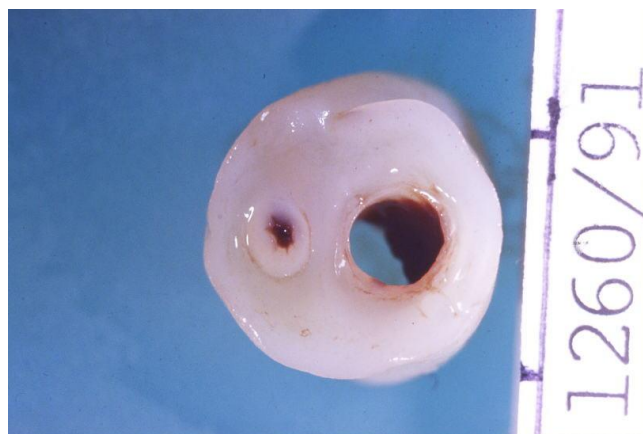


Figura 9 – Artéria umbilical única. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

## Inserção do cordão umbilical

A inserção mais comum do cordão umbilical na superfície placentária é central ou próxima do centro (figura 10).<sup>(10, 25, 52, 53)</sup> Em aproximadamente 7% dos partos de termo, o cordão umbilical apresenta uma inserção marginal (figura 11) e, em aproximadamente 1%, este insere-se nas membranas, situação que se designa como inserção velamentosa (figura 12).<sup>(6, 10, 28)</sup> Neste caso, os vasos passam livremente nas membranas, sem a protecção da geleia de Wharton, tornando-se mais susceptíveis a dano, nomeadamente a trombose, compressão, ruptura ou trauma.<sup>(6, 10)</sup> Apesar dos avanços na medicina perinatal, aproximadamente 2% das mulheres grávidas de baixo risco ainda necessitam de uma cesariana de emergência após o início do parto.<sup>(11)</sup> Um cordão velamentoso pode inserir-se mais ou menos próximo da margem da placenta, sendo que a inserção mais próxima é muito mais comum do que a situação oposta, quando o cordão se insere no ápice do saco membranoso. Quanto maior a distância percorrida pelos vasos membranosos, maior o risco de lesão.<sup>(6)</sup>

A inserção velamentosa é mais comum em gémeos e em associação a AUU.<sup>(6, 10)</sup> Está associada a um risco aumentado de ruptura prematura de membranas, ruptura prematura de membranas pré-termo e cordão umbilical curto. Em comparação, a inserção marginal é associada a estas complicações em menor grau.<sup>(54)</sup>

A presença de vasos membranosos não está confinada à inserção do cordão umbilical velamentosa. Estes estão também presentes em placentas multilobadas e ocasionalmente em inserções maginais, apresentando a mesma susceptibilidade ao dano que os vasos velamentosos.<sup>(10)</sup>

Estudos histológicos dos vasos velamentosos demonstraram que estes estão firmemente ligados ao córion por fibras de colagénio, o que explica o porquê de os vasos se romperem tão facilmente quando há ruptura do córion.<sup>(28)</sup>

Vasa prévia é uma condição onde os vasos sanguíneos fetais, não suportados pelo cordão umbilical ou tecido placentário, atravessam as membranas fetais do segmento inferior do útero, sobre o orifício interno do colo. Esta condição tem uma alta mortalidade fetal devido à hemorragia resultante da ruptura dos vasos fetais aquando a ruptura das membranas.<sup>(55)</sup> A redução significativa da mortalidade fetal por esta condição depende de um alto índice de suspeita que leva ao diagnóstico pré-natal e ao parto eletivo por cesariana. O diagnóstico pré-natal da vasa prévia é feito com recurso a ultra-sonografia transvaginal em combinação com colour Doppler.<sup>(55)</sup>



Figura 10 – Cordão umbilical de inserção normal. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.



Figura 11 – Cordão umbilical de inserção marginal. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

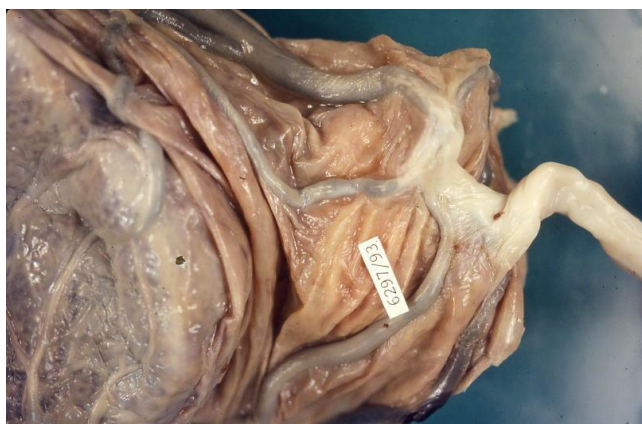


Figura 12 – Inserção velamentosa do cordão umbilical. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

## Redução da geleia de Wharton

A geleia de Wharton é homogênea, rica em proteoglicanos e rodeada por miofibroblastos, que lhe conferem propriedades elásticas e contráteis. O ácido hialurônico é o glucosaminoglicano mais comum e a sua hidrofília faz com que absorva água e eletrólitos. Assim, a sua elasticidade ajuda a resistir à pressão externa e atua como um tampão físico na regulação da circulação feto-placentária, tendo um papel primordial no crescimento fetal.<sup>(56)</sup>

Teoricamente, o efeito protetor da geleia de Wharton aumenta com seu volume, tendo um efeito favorável na nutrição fetal facilitando a circulação feto-placentária. A ausência de geleia de Wharton envolvendo os vasos umbilicais está diretamente associada à morte fetal (figura 13).<sup>(56)</sup>



Figura 13 – Redução da geleia de Wharton. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

Vários estudos foram feitos com o objetivo de investigar os efeitos da geleia de Wharton. Raio et al<sup>(57)</sup> encontraram uma correlação significativa entre o diâmetro e a área do cordão umbilical e os parâmetros antropométricos do feto. Silver et al<sup>(58)</sup> estabeleceram que o diâmetro do cordão umbilical era menor em gestações pós-termo com oligohidrâmnios. O mesmo estudo descobriu que as desacelerações variáveis no ritmo cardíaco fetal eram maiores em cordões umbilicais com diâmetros menores do que aqueles com diâmetros normais. Vários estudos prospectivos realizados no segundo trimestre propuseram que a medição ultra-sonográfica deficiente de um cordão umbilical poderia ser usado como determinante precoce para lactentes com baixo peso ao nascer e complicações no parto.<sup>(58-60)</sup>

Avsar A. Filiz et al<sup>(56)</sup> encontrou uma correlação negativa significativa entre a densidade da geleia de Wharton e o crescimento fetal. Especificamente, quando a densidade da geleia de Wharton aumentou, o peso ao nascimento e placentário diminuíram. Isto pode ser o resultado da variação na estrutura da geleia de Wharton, tal como diferenças na quantidade de água ou outros conteúdos que possam afetar ou prejudicar a sua função. Também constatou que à

medida que a quantidade de geleia de Wharton aumenta, o peso fetal aumenta paralelamente, propondo que a quantidade de geleia de wharton deveria ser considerada um factor que influencia o crescimento fetal.



## Tumores do cordão umbilical

Tumores do cordão umbilical são um evento raro que pode ser diagnosticado no período pré-natal por ultra-sonografia.<sup>(61)</sup> Portanto, a ultra-sonografia pré-natal e colour Doppler devem ser utilizados para a detecção e acompanhamento de tumores do cordão umbilical.<sup>(62, 63)</sup>

O seu significado clínico é determinado essencialmente pelo tamanho, que pode potencialmente causar comprometimento vascular e afetar o crescimento fetal.<sup>(61)</sup>

O diagnóstico diferencial dos tumores do cordão umbilical deve incluir teratoma do cordão umbilical, hemangioma (figura 14) e angiomixoma. Devem também ser incluídos nos diagnósticos diferenciais pólipos do cordão umbilical, quistos do cordão umbilical (figura 14), hérnia no cordão umbilical e onfalocelo, que são na sua maioria achados isolados, exceto para onfalocelo.<sup>(61, 64)</sup>



Figura 14 – Hemangioma do cordão umbilical associado a quisto do cordão umbilical. Imagem gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Umbelina Mota e Dr José Ricardo Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto.

Apenas dois tumores malignos ocorrem no cordão umbilical: angiomas e, mais raramente, teratomas.<sup>(61)</sup>

O hemangioma do cordão umbilical (figura 14) é caracterizado pela proliferação de agregados compactos bem definidos de capilares de parede fina, com origem nas artérias umbilicais, na veia umbilical ou nos capilares do cordão umbilical<sup>(64)</sup>, rodeado por edema e degeneração mixomatosa da gelatina de Wharton. Estão localizados na extremidade placentária do cordão.<sup>(61)</sup> A sua etiologia ainda não é clara e apesar da inexistência de cápsula, estes tumores não metastizam.<sup>(63, 64)</sup>

Foram relatadas associações entre a existência de hemangiomas do cordão umbilical e hemangiomas da pele, fígado, intra-abdominais e da placenta. Na maioria dos casos, o

hemangioma é uma anomalia isolada, mas lesões de grande volume têm sido descritas em associação com polihidrâmnios<sup>(65)</sup>, atraso do crescimento intra-uterino, elevação da alfa-fetoproteína sérica materna<sup>(66)</sup> e malformações fetais<sup>(65)</sup>. Alguns autores também relataram a sua associação com a ocorrência de parto prematuro e com morte fetal causada por comprometimento da circulação umbilical, resultando em hidrópsia não-imune<sup>(67)</sup>, torção, compressão ou estenose dos vasos umbilicais, hemorragia fetal<sup>(68)</sup>, trombose vascular e hematoma do cordão umbilical<sup>(69)</sup>. A presença destes fatores coexistentes explica a taxa de morbidade e mortalidade dos hemangiomas do cordão umbilical, podendo esta atingir 35%.<sup>(70)</sup>

Com recurso à ultra-sonografia e avaliação da alfa-fetoproteína sérica materna no segundo trimestre da gravidez é possível diagnosticar hemangiomas do cordão umbilical no início da gestação<sup>(61)</sup>, sendo que um diagnóstico precoce é necessário para evitar complicações intra-uterinas e pós-natais.<sup>(61)</sup>

O teratoma do cordão umbilical é uma neoplasia nodular-cística polimórfica, congénita, com diferentes componentes celulares que derivam de mais de uma camada germinativa. Sua textura varia de áreas adiposas moles a estruturas cartilaginosas ou ósseas sólidas, calcificadas. Os teratomas são observados ao longo do cordão umbilical e são considerados benignos, contudo cerca de metade de todos os casos relatados estão associados a outras malformações.<sup>(64, 71)</sup> Apesar do grande volume de alguns tumores, foram relatadas poucas complicações obstétricas.<sup>(71)</sup>

As lesões quísticas são um diagnóstico diferencial das neoplasias do cordão umbilical, que podem ser detectadas por ultra-sonografia em vários estádios da gravidez. A sua prevalência varia entre 0,4% a 3,4%.<sup>(72-74)</sup>

Os quistos do cordão umbilical são divididos entre quistos verdadeiros e pseudoquistos. Os primeiros são revestidos por epitélio e originam-se de remanescentes embrionários, como o alantóide ou ducto onfalomesentérico<sup>(64)</sup>, enquanto que os pseudoquistos não possuem epitélio de revestimento e ocorrem devido à degeneração local ou edema focal da geleia de Wharton.<sup>(75)</sup>

Os quistos isolados/únicos são mais frequentes do que os quistos múltiplos.<sup>(64)</sup> A presença de múltiplos quistos do cordão umbilical está associada a um risco aumentado de aborto espontâneo, aneuploidia e anomalias congénitas.<sup>(72)</sup> Está descrita a sua associação com anomalias congénitas, nomeadamente do trato gastrointestinal.<sup>(64)</sup>

## Circulares do cordão umbilical

Circulares do cordão umbilical ocorrem quando o cordão umbilical fica enrolado 360 graus em redor do pescoço ou de outras partes fetais. As circulares do cordão são muito comuns, sendo que a sua incidência aumenta com o avanço da gestação, passando de 12% entre as 24 e 26 semanas para 37% a termo.<sup>(76)</sup> O conjunto de sinais e sintomas cardiorrespiratórios e neurológicos que ocorrem secundariamente a uma circular do cordão apertada tem sido referido como "síndrome tCAN" (tight Cord Around the Neck Syndrome). Este fenómeno pode trazer consequências para o feto, especialmente quando o cordão está de tal maneira apertado que faz constrição do pescoço. *Clapp JF et al.* correlacionaram a presença de circulares do cordão identificados antes do parto com défices sub-clínicos do desenvolvimento neurológico no primeiro ano de vida.<sup>(77)</sup>

Embora na maioria dos casos circulares do cordão não tenham efeito negativo no resultado perinatal, a possibilidade de taxas mais altas de compressão do cordão umbilical como causa de sofrimento fetal ou mesmo de asfixia e morte intra-uterina é discutida atualmente. Apesar de existirem estudos sobre condições potencialmente asfixiantes e paralisia cerebral espática em lactentes com peso normal ao nascimento, nomeadamente uma possível associação entre tCAN e crianças com tetraplegia<sup>(78)</sup>, os dados atuais não mostram risco aumentado na presença de menos de 3 voltas de 360°<sup>(79)</sup>. No entanto, o diagnóstico geralmente desencadeia incerteza e ansiedade significativas em pacientes grávidas e isso deve ser levado em conta aquando do aconselhamento.<sup>(80)</sup>

*Kong CW et al.* concluíram que apenas circulares do cordão com 3 voltas de 360° ou mais foram associadas a uma maior incidência de sofrimento fetal. No entanto, o índice de Apgar não foi afetado. Sendo assim, a ultra-sonografia pré-natal para estudo de circulares de cordão é desnecessária e não deve influenciar a abordagem.<sup>(79)</sup>

## **Conclusão**

A patologia do cordão umbilical tem especificidades que a distinguem, sendo que o seu diagnóstico e detecção atempada têm impacto significativo na morbi-mortalidade perinatal. Simultaneamente são uma fonte de ansiedade para a mulher grávida, situação esta que deve ser abordada e esclarecida.

Atualmente a ultra-sonografia é o meio auxiliar de diagnóstico mais valioso para o estudo da patologia do cordão umbilical. As ecografias do primeiro, segundo e terceiro trimestre, incluídas no Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco, instituídas pela Direção Geral de Saúde, são momentos cruciais e oportunos para o diagnóstico de patologias do cordão umbilical. A observação do cordão umbilical não deve ser negligenciada dado que um diagnóstico correto e precoce potencia intervenções que efectivamente poderão minimizar as consequências adversas e melhorar o prognóstico.

Apesar dos avanços científicos verificados nesta área, alguns processos fisiopatológicos ainda estão por esclarecer e estudos posteriores nesta área são necessários e seriam benéficos, nomeadamente no estabelecimento de valores de referência e posterior abordagem.

## Bibliografia

1. Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144 Suppl 1:S108-13.
2. Stehbens WE, Wakefield JS, Gilbert-Barness E, Zuccollo JM. Histopathology and ultrastructure of human umbilical blood vessels. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005;24(6):297-315.
3. Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum CP, Boyd TK, Tworoger S, et al. Gross abnormalities of the umbilical cord: related placental histology and clinical significance. *Placenta.* 2009;30(12):1083-8.
4. Collins JH. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):79-82.
5. Kellow ZS, Feldstein VA. Ultrasound of the Placenta and Umbilical Cord A Review. *Ultrasound Q.* 2011;27(3):187-97.
6. Baergen RN. Cord abnormalities, structural lesions, and cord "accidents". *Semin Diagn Pathol.* 2007;24(1):23-32.
7. Benirschke K. Obstetrically important lesions of the umbilical cord. *J Reprod Med.* 1994;39(4):262-72.
8. Machin GA, Ackerman J, Gilbert-Barness E. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(5):462-71.
9. Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, Kahn E. Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(1):14-9.
10. Baergen RN. Umbilical Cord Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2013;6(1):61-85.
11. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45(1):21-5.
12. Baergen RN, Malicki D, Behling C, Benirschke K. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4(2):144-53.
13. Spellacy WN, Gravem H, Fisch RO. The umbilical cord complications of true knots, nuchal coils, and cords around the body. Report from the collaborative study of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94(8):1136-42.
14. Airas U, Heinonen S. Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol.* 2002;19(3):127-32.
15. French AE, Gregg VH, Newberry Y, Parsons T. Umbilical cord stricture: a cause of recurrent fetal death. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 2):1235-9.
16. Redline RW. Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1494-8.
17. Collins JH, Collins CL. Umbilical cord compression, persistent pulmonary hypertension, and placental villous hypervascularity. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1276-7.
18. Collins JH. Umbilical cord accidents. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2012;12(Suppl 1):A7.
19. HersHKovitz R, Silberstein T, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Holcberg G, Katz M, et al. Risk factors associated with true knots of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;98(1):36-9.
20. Sherer DM, Dalloul M, Zigalo A, Bitton C, Dabiri L, Abulafia O. Power Doppler and 3-dimensional sonographic diagnosis of multiple separate true knots of the umbilical cord. *J Ultrasound Med.* 2005;24(9):1321-3.
21. Raisanen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. True umbilical cord knot and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;122(1):18-21.

22. Srinivasan A, Graves L. Four true umbilical cord knots. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(1):32-5.
23. Acharya G, Sonesson SE, Flo K, Rasanen J, Odibo A. Hemodynamic aspects of normal human feto-placental (umbilical) circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(6):672-82.
24. Ikechebelu J, Eleje G, Ofojebe C. True umbilical cord knot leading to fetal demise. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(Suppl 2):S155-8.
25. Fox H, Sebire NJ. *Pathology of the Placenta*: Saunders Elsevier; 2007.
26. Guzikowski W, Kowalczyk D, Wiecek J. Diagnosis of true umbilical cord knot. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):91-5.
27. Olaya CM, Fritsch M, Bernal JE. Immunohistochemical protein expression profiling of growth- and apoptotic-related factors in relation to umbilical cord length. *Early Hum Dev.* 2015;91(5):291-7.
28. Benirschke K, Kaufmann PDP. *Pathology of the Human Placenta*: Springer New York; 2000.
29. Miller ME, Higginbottom M, Smith DW. Short umbilical cord: its origin and relevance. *Pediatrics.* 1981;67(5):618-21.
30. Patil NS, Kulkarni SR, Lohitashwa R. Umbilical cord coiling index and perinatal outcome. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(8):1675-7.
31. Khong TY. Evidence-based pathology: umbilical cord coiling. *Pathology.* 2010;42(7):618-22.
32. Strong TH, Jr., Elliott JP, Radin TG. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk. *Obstet Gynecol.* 1993;81(3):409-11.
33. de Laat MW, van Alderen ED, Franx A, Visser GH, Bots ML, Nikkels PG. The umbilical coiling index in complicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(1):66-72.
34. Ling SY, Hwang JL, Huang LW. Umbilical cord stricture causing intrauterine fetal death in a 22-week fetus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45(1):73-5.
35. Heifetz SA. The umbilical cord: obstetrically important lesions. *Clin Obstet Gynecol.* 1996;39(3):571-87.
36. Bakotic BW, Boyd T, Poppiti R, Pflueger S. Recurrent umbilical cord torsion leading to fetal death in 3 subsequent pregnancies: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(9):1352-5.
37. Nijhuis JG. *Fetal Behaviour: Developmental and Perinatal Aspects*: Oxford University Press; 1992.
38. Sharkey JT, Cable C, Olcese J. Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a protein kinase C alpha/extracellular-signal regulated kinase-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2902-8.
39. Togni FA, Araujo Junior E, Vasques FA, Moron AF, Torloni MR, Nardoza LM. The cross-sectional area of umbilical cord components in normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(3):156-61.
40. Tahmasebi M, Alighanbari R. Evaluation of umbilical cord thickness, cross-sectional area, and coiling index as predictors of pregnancy outcome. *Indian J Radiol Imaging.* 2011;21(3):195-8.
41. Xu Y, Ren L, Zhai S, Luo X, Hong T, Liu R, et al. Association Between Isolated Single Umbilical Artery and Perinatal Outcomes: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1451-9.
42. Parilla BV, Tamura RK, MacGregor SN, Geibel LJ, Sabbagha RE. The clinical significance of a single umbilical artery as an isolated finding on prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):570-2.

43. Chetty-John S, Zhang J, Chen Z, Albert P, Sun L, Klebanoff M, et al. Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):368 e1-7.
44. Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJ, Bilardo CM, Mol BW, et al. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):622-8.
45. Ashwal E, Melamed N, Hiersch L, Edel S, Bardin R, Wiznitzer A, et al. The impact of isolated single umbilical artery on labor and delivery outcome. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):581-5.
46. Wiegand S, McKenna DS, Croom C, Ventolini G, Sonek JD, Neiger R. Serial sonographic growth assessment in pregnancies complicated by an isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol.* 2008;25(3):149-52.
47. Predanic M, Perni SC, Friedman A, Chervenak FA, Chasen ST. Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1093-7.
48. Goldkrand JW, Pettigrew C, Lentz SU, Clements SP, Bryant JL, Hodges J. Volumetric umbilical artery blood flow: comparison of the normal versus the single umbilical artery cord. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(2):116-21.
49. Hua M, Odibo AO, Macones GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):930-4.
50. Burshtein S, Levy A, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E. Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality? *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):191-4.
51. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):150-7.
52. Beraud E, Rozel C, Milon J, Darnault P. Umbilical vein varix: Importance of ante- and post-natal monitoring by ultrasound. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(1):21-6.
53. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Ultrasound diagnosis and management of umbilical cord abnormalities. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(1):23-7.
54. Ebbing C, Johnsen SL, Albrechtsen S, Sunde ID, Vekseth C, Rasmussen S. Velamentous or marginal cord insertion and the risk of spontaneous preterm birth, prelabor rupture of the membranes, and anomalous cord length, a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):78-85.
55. Datta S, Babu KM, Mitra S, Patil D. Vasa Previa: An Avoidable Obstetric Tragedy. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(3):185-7.
56. Filiz AA, Rahime B, Keskin HL, Esra AK. Positive correlation between the quantity of Wharton's jelly in the umbilical cord and birth weight. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):33-6.
57. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Franchi M, Mazor M, et al. Sonographic measurement of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83(2):131-5.
58. Silver RK, Dooley SL, Tamura RK, Depp R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(3):716-20.
59. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Mueller MD, et al. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):176-80.
60. Bruch JF, Sibony O, Benali K, Challier JC, Blot P, Nessmann C. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Human Pathology.* 1997;28(10):1139-45.

61. Goksever H, Celiloglu M, Kupelioglu A. Angiomyxoma: a rare tumor of the umbilical cord. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2010;11(1):58-60.
62. Kamitomo M, Sueyoshi K, Matsukita S, Matsuda Y, Hatae M, Ikenoue T. Hemangioma of the umbilical cord: stenotic change of the umbilical vessels. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(6):328-31.
63. Caldarella A, Buccoliero AM, Taddei A, Savino L, Taddei GL. Hemangioma of the umbilical cord: report of a case. *Pathol Res Pract.* 2003;199(1):51-5.
64. Natalucci G, Wisser J, Weil R, Stallmach T, Bucher HU. Your diagnosis? Umbilical cord tumor. *Eur J Pediatr.* 2007;166(7):753-6.
65. Armes JE, Billson VR. Umbilical cord hemangioma associated with polyhydramnios, congenital abnormalities and perinatal death in a twin pregnancy. *Pathology.* 1994;26(2):218-20.
66. Resta RG, Luthy DA, Mahony BS. Umbilical cord hemangioma associated with extremely high alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3 Pt 2):488-91.
67. Carles D, Maugeyaulom B, Roux D, Jimenez M, Saudubray F, Alberti EM. Lethal Hydrops-Fetalis Secondary to an Umbilical-Cord Hemangioma. *Ann Pathol.* 1994;14(4):244-7.
68. Heifetz SA, Rueda-Pedraza ME. Hemangiomas of the umbilical cord. *Pediatr Pathol.* 1983;1(4):385-98.
69. Schlaeder G, Irrmann M, Philippe E. [a Case of Hemangioma of the Cord with Hematoma]. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr.* 1964;16:208-10.
70. Sondergaard G. Hemangioma of the umbilical cord. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(5):434-6.
71. Satge DC, Laumond MA, Desfarges F, Chenard MP. An umbilical cord teratoma in a 17-week-old fetus. *Prenat Diagn.* 2001;21(4):284-8.
72. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Cromi A, Durig P. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):215-9.
73. Rempen A. Sonographic first-trimester diagnosis of umbilical cord cyst. *J Clin Ultrasound.* 1989;17(1):53-5.
74. Skibo LK, Lyons EA, Levi CS. First-trimester umbilical cord cysts. *Radiology.* 1992;182(3):719-22.
75. Sepulveda W, Gutierrez J, Sanchez J, Be C, Schnapp C. Pseudocyst of the umbilical cord: prenatal sonographic appearance and clinical significance. *Obstet Gynecol.* 1999;93(3):377-81.
76. Clapp JF, 3rd, Stepanchak W, Hashimoto K, Ehrenberg H, Lopez B. The natural history of antenatal nuchal cords. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):488-93.
77. Clapp JF, 3rd, Lopez B, Simonean S. Nuchal cord and neurodevelopmental performance at 1 year. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6(5):268-72.
78. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(2):507-13.
79. Kong CW, Chan LW, To WW. Neonatal outcome and mode of delivery in the presence of nuchal cord loops: implications on patient counselling and the mode of delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):283-9.
80. Bosselmann S, Mielke G. Sonographic Assessment of the Umbilical Cord. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(8):808-18.